

19. エイズ研究センター

センター長 俣野 哲朗

概要

エイズ研究センターは、HIVの属するレトロウイルスに起因する感染症を対象とし、その疾病制圧に向けた研究を推進している。特に世界三大感染症の一つであるHIV感染症の克服に結びつく研究の推進を主目的とし、わが国のエイズ対策研究において中核的役割を果たしてきた。

1981年、米国でエイズ症例の最初の報告がなされて以来、すでに40年近い歳月が流れている。この間の科学の進歩はめざましく、抗HIV薬開発も進展したが、世界のHIV感染者数は3800万人、年間約170万人が新たにHIVに感染し、約70万人がエイズ関連で亡くなっていると推定されている。このように世界のHIV感染拡大は極めて深刻な状況にあるが、本邦においてもエイズ動向委員会によると、HIV感染者数・エイズ患者数をあわせた新規報告数は2004年以降毎年1,000件以上(2019年:1,236件)で、感染者数の増大が続いている。特にエイズ発症で感染が判明する件数が多く(2019年:333件)、多くの感染者が早期診断に至っていないと考えられ、憂慮すべき事態である。抗HIV薬治療によりエイズ発症抑制が可能となってきたが、感染者はほぼ一生涯にわたる服薬が必要で、副作用・薬剤耐性・高額医療費等の問題が生じている。さらに近年、エイズ発症に至らなくとも発癌や骨粗鬆症・心血管障害・神経認知障害等の種々の加齢関連疾患の進行が大きな問題となってきている。当センターは、このHIV感染症克服に向けたエイズ対策研究拠点として、総合的な戦略研究を推進している。

HIV感染症対策としては、衛生行政・国民への啓発等の社会的予防活動に加え、ワクチン、抗HIV薬を含めた総合戦略が重要である。症状の潜伏期間の長いHIV感染症では社会的予防活動のみによる封じ込めが困難であることから、グローバルなHIV感染拡大阻止の切り札として予防ワクチン開発は鍵となる戦略である。一方、国内のHIV感染症対策としては、上記のグローバルな視点での取り組みおよび国外の疫学情報収集に基づく国内への感染拡大の抑制に加え、国内の社会的予防活動の強化およびHIV感染者治療法の向上を中心とする総合的かつ持続的な戦略が求められる。そこで当センターでは、「グローバルなHIV感染拡大阻止に必要な予防HIVワクチン開発」、「HIV感染者に対する治療法向上」、「施策基盤となる情報収集・発信」の3点を主目的とする研究を推進している。さらに近年、HTLV感染症の克服に向けた研究も展開している。

予防HIVワクチン開発を目的とする研究では、優れたエイズモデルを構築し、この系を用いてHIV持続感染成立阻止に結びつく免疫機序の解明研究を展開するとともに、ワクチン開発を進めている。特に、優れた免疫誘導能を有するセンダイウイルスベクターを用いたワクチンについては、国際エイズワクチン推進構想(IAVI)等との国際共同研究が進展し、ルワンダ・ケニア・英国での臨床試験第I相にて安全性・免疫原性が確認されたところである。さらに抗原最適化研究を進展させ、有望な結果が得られてきている。

HIV感染者治療に関しては、国内の抗HIV薬治療感染者検体の解析により、薬剤耐性株の出現・伝播についての調査を進め、成果を得てきた。近年、国内HIV感染者臨床ゲノムデータベースを構築し、ウイルスゲノム・宿主ゲノム情報等の解析研究を推進している。さらに、新規治療薬開発に向けて、HIV複製・感染病態の分子生物学的解析を進め、治療標的となる機序・因子の同定を推進中である。また、感染者のHIV治療に向け、HIV複製制御維持・潜伏機序の解明を目指した研究を展開している。

施策基盤情報収集・発信に向けては、まず国内の診断・検査技術の向上および精度管理に関して中心的役割を果たしており、今後も精度の高い診断体制の確立・整備に貢献していく予定である。国内HIV/AIDS動向調査解析にも貢献し、国内感染者推定研究を展開して成果をあげている。さらに、国内外の疫学的調査研究を推進し、アジア諸地域を中心とした疫学情報を得てきたが、特に近年、ベトナム国立衛生疫学研究所および西アフリカのガーナ野口記念医学研究所との国際共同研究を推進している。また、HIV流行地域であるアフリカ・アジア等を対象とし、その診断検査技術向上およびサーベイランス強化を目的として、国際協力機構の協力によるHIV感染診断技術・サーベイランスに関する国際研修を年一回開催している。

HTLV感染症に関する研究では、感染者の感染免疫動態の解析を進めるとともに、ワクチン開発研究を推進している。

以上のように、エイズ研究センターは、HIV・HTLV 感染症研究の推進およびその成果の国内外への発信・導入により、わが国における感染拡大防止および感染者の QOL の向上、さらには世界の HIV・HTLV 感染症の克服に貢献することを目標としている。

業績

調査・研究

I. HIV 感染免疫動態と予防 HIV ワクチンに関する研究

1. HIV 感染免疫動態に関する研究

(1) 抗 SIV 中和抗体の個体レベルにおける防御機序の解析

エイズウイルス中和抗体 (NAb) は感染急性期の受動免疫により著明な持続感染阻止効果を示し、機序として抗原提示修飾を介した特異的 T 細胞応答亢進が関わる可能性を我々は近年見出してきた。前年度までは、非中和抗体 (nNAb) 受動免疫の個体レベルにおける持続感染阻止能の欠失、中和抗体受動免疫による 100 週単位の SIV 制御、NAb 受動免疫後の CTL エスケープ変異体の *in vitro* 複製抑制能の亢進と *in vivo* での CTL エスケープ変異の蓄積阻止、NAb 誘導群における主要 CTL の pAMPK 低発現の亜集団保有、CD8 陽性細胞集団の SIV 複製抑制能の NAb 受動免疫による選択的亢進を示し、MHC クラス I ハプロタイプ 90-010-Ie 及び 90-010-Id に関連するエピトープ候補領域 (各 2 個、計 4 個) と、選択されるウイルス変異の絞り込みを行い、CTL エピトープとして 90-010-Ie で Tat₃₇₋₄₄、90-010-Id において Vif₁₉₁₋₂₀₁ の同定に至った。本年度は、MHC クラス I ハプロタイプ 90-010-Ie 及び 90-010-Id の感染初期の選択圧パターンにつき比較解析を行い、受動免疫による細胞性免疫応答亢進が初期の MHC-I 選択圧の著明な差に依存しない形で生じることが示唆された。

[山本浩之、Hau Thi Thu Trang、菅野芳明、関紗由里、中村碧、石井洋、野村拓志、俣野哲朗]

(2) 抗 SIV 中和抗体誘導サル群の同定と免疫相関の解析

高度の NAb 抵抗性 (誘導障害) を自然感染経過で示す SIV_{mac239} 株感染アカゲサル群を継続スクリーニングした結果 NAb 高誘導を示す新規サル群を同定し、細胞関連遺伝因子及びウイルス学的因子の包括的な相関解析を進めてきた。昨年度までに、NAb 誘導群ではウイルス特異的 B 細胞サブセットレベルでの応答亢進が生じること、Env 可変領域 1、2、4、5 に単独及び多重の残基置換を有する抗体エスケープ変異 SIV に対する中和能は累加的に低下し、上記 4 領域の点変異は中和エスケープであって、SIV_{mac239} 中和は複数の標的領域 (V1+V2+V4+V5 領域) に対する組合せで達されること、また NAb 誘導群では Env 領域の選択圧が亢進していることを見出してきた。本年度は、SIV の各病原性蛋白質が B 細胞を侵襲し直接的に負の攪乱を与える機構を評価する *in vitro* 実験系を確立し、その高精度イメージング解析の条件設定を行った。本実験系は新たなタイプの NAb 誘導型ワクチン開発への基礎知見として有用となりうる。

[山本浩之、菅野芳明、Hau Thi Thu Trang、野村拓志、俣野哲朗]

(3) 新規サル馴化 HIV-1 (HIV-1mt) における液性免疫応答研究

現在、完全治癒や機能的治癒の実現に向けた様々な基礎研究が行われているが、それらの有効性や安全性を評価するための介入試験を HIV 感染者において実施することは難しいのが実情である。そこで、我々はそれらの評価研究に適した新規霊長類モデルとして HIV-1 の感染伝播に重要な CCR5 指向性を有する新規サル馴化 HIV-1 (HIV-1mt) を構築し、カニクイザルを用いて感染実験を行っている。

本年度は、急性期および慢性期由来の自己ウイルスを用いた解析により、CD8 枯渇後のウイルス抑制に中和抗体が寄与する可能性が考えられた。そこで今後は、中和抗体が CTL と協同して潜伏感染維持に寄与するかを解析する計画である。これらの結果は、潜伏感染動態の解明に重要な成果となる。本実験系は、潜伏感染における液性免疫応答の機能的意義の解明に繋がることを期待できる。

[原田恵嘉、吉村和久、明里宏文 (京都大学)]

(4) RNA-Seq による SIV 初期感染、免疫細胞における遺伝子発現の網羅的解析

慢性感染を経て AIDS 発症に至る HIV 感染症において、感染初期の宿主応答は、感染予後・病態に決定的な影響を与えることから、感染初期の宿主応答の詳細を明らかにすることは、治療法・ワクチン開発において重要な知見を与える。我々は、病原性感染 (SIV_{mac239})、感染制御感染 (SIV_{mac239})、生ワクチン (Δ 5G:糖鎖変異株) 感染、非感染の遺伝子発現の比較解析から感染初期の宿主応答の違いを明らかにする。感染後 7 日の末梢血単核球を用い sorting により CD4+T、CD8+T、B 細胞、単球、DC+NK 細胞を分離し、RNA-seq により網羅的な遺伝子発現解析を行った。SIV 感染 (SIV_{mac239}> Δ 5G) では、多数のインターフェロン刺激遺伝子 (ISG) の高発現を報告したが、発現遺伝子数は DC+NK 細胞>CD4+T 細胞>CD8+T 細胞に確認された。CXCR3+細胞誘導ケモカイン CXCL10 は単球>DC+NK 細胞に確認された。 Δ 5G 感染、感染制御感染 (SIV_{mac239})>病原性感染 (SIV_{mac239}) では、全細胞画分に共通して種々のミトコンドリア遺伝子の高発現が見られたことから、高代謝＝活性化が確認された。IFN- γ 発現と関連する GADD45B 遺伝子は CD4+T、CD8+T 細胞に確認された。CXCR4 高発現は、DC+NK 細胞、CD4+T、CD8+T 細胞に確認された。さらに単球のみに複数遺伝子の高発現が確認された。これらの

発現の違いは、病原性感染と感染制御感染の初期感染における宿主応答の違いと対応すると推測される。

[藤野真之、森一泰;金城その子、池尾一穂(国立遺伝学研究所)]

(5) SIV/HIV 感染制御における IL-15 応答エフェクター細胞の重要性

多様性を示す病原体(HIV・インフルエンザウイルス等)に有効なワクチン開発は公衆衛生における最重要課題であるが、防御免疫の詳細は不明のままである。我々は、糖鎖変異 SIV ワクチンがサブタイプ(亜種)が異なる SIVsmE543-3 (HIV-1 の亜種間の違いに相当)に有効な防御免疫を誘導すること報告した。しかし感染制御はワクチン群の 2/3 で確認されたが、1/3 ではチャレンジウイルスとワクチンの組み換えウイルスが出現、AIDS を発症した。当該ワクチンは同種ウイルス感染に対してはすべての接種個体で感染は制御されたことから、2/3 の感染制御群では、多様な SIV 亜種による感染を抑制する免疫が誘導されたと推測される。そこで感染制御群と非感染制御群の免疫を比較することにより異亜種ウイルスに有効な防御免疫の同定を試みた。CD8 α 抗体投与により感染制御個体から CD8 α +細胞を一時的に減少させると感染制御が一時的に失われることから、CD8 α +細胞(CD8+T, NK 細胞)が感染防御に働くことが判明した。しかし SIV 特異的 CD8+T 細胞レベルには、感染制御群と非感染制御群の間に統計学的に有意な違いは見られなかった。ところが、単球・樹状細胞に依存する IL-15 応答性の CD8+T 細胞と NK 細胞レベルに有意の違いが検出された。次に末梢リンパ球を構成する免疫細胞の抗 SIV 感染阻害活性について IL-15 刺激の影響を調べた。抗 SIV 活性はワクチン接種個体のみから検出され、IL-15 刺激により感染阻害は上昇し、ほぼ 100%の感染阻害が見られた。これらの結果から、IL-15 応答性の自然免疫は獲得免疫による防御免疫において重要な役割をすることが示唆された。

[森一泰、藤野真之]

2. HIV ワクチンに関する研究

(1) CTL 細胞誘導センダイウイルスベクターHIV ワクチンの抗原設計に関する研究

我々が開発してきたセンダイウイルス(SeV)ベクターを用いた CTL 誘導エイズワクチンは、SIV 感染サルエイズモデルで初めて有効性を示した点で注目され、接種者全員への効果は期待できないものの集団レベルでの HIV 感染拡大抑制効果が期待される。国際エイズワクチン推進構想(IAVI)を中心とする国際共同臨床試験プロジェクト(第 1 相)により安全性と免疫原性が確認されており、現在 SeV ベクターワクチン

の抗原最適化に向けた研究を展開している。これまでの研究で有効な CTL の標的抗原として有望であると考えられる Gag・Vif を抗原とし、HIV 感染の優先的な標的となり得るウイルス特異的 CD4 陽性 T 細胞を誘導しないワクチン抗原(CaV11)を開発した。アカゲザル実験で CaV11 発現 DNA・SeV ワクチンを接種した結果、Gag・Vif 特異的 CTL 応答の選択的誘導が観察された。ワクチン接種群への高用量 SIV 経静脈接種実験においては、感染直後に誘導される SIV 特異的 CD4 陽性 T 細胞の depletion は緩和され、先行研究の Gag 発現ワクチン接種群で認められた感染急性期ウイルス量の増加も認められなかった。本抗原設計による選択的 Gag・Vif 特異的 CTL 誘導は有望なワクチン戦略として期待される。

[石井洋、野村拓志、中村碧、関紗由里、山本浩之、武田明子、俣野哲朗;寺原和孝(免疫部)、徳炭剛、弘中孝史、原裕人、朱亜峰(ID ファーマ)]

(2) 抗体誘導 HIV ワクチンに関する研究

CTL 誘導に加えて、抗体誘導は HIV ワクチン開発における重要戦略である。有効な抗体誘導には、標的となる Env 抗原の構造を考える必要があり、Env 三量体は有望な抗原の一つである。本研究ではセンダイウイルス(SeV)粒子に効率よく取り込まれる新規改変 EnvF 抗原を設計し、それを発現する SeV ベクター(SeV-EnvF)および EnvF を効率よく取り込む非感染性 SeV 粒子(NVP-EnvF)を開発した。EnvF 抗原が広域交差性抗 HIV 中和抗体により認識されることおよび CD4・CCR5 を介した膜融合能を保持していることを明らかにし、抗体誘導のための抗原として構造的に適していることを示した。EnvF 抗原の免疫原性を解析するため、ウサギおよびカンクイサルへの SeV-EnvF および NVP-EnvF ワクチン接種実験を行ったところ、複数の HIV 株由来の Env gp120 に結合する抗体が誘導されることを明らかにした。また、複数のワクチン接種個体由来の血漿において抗 HIV 中和活性が観察され、EnvF 抗原が抗体誘導ワクチンのための新規プラットフォームとして有用であることが示された。

[石井洋、中村碧、野村柚仁、俣野哲朗;徳炭剛、弘中孝史、原裕人、朱亜峰(ID ファーマ)]

II. HIV 感染病態と感染者治療法に関する研究

1. HIV 複製および感染病態に関する研究

(1) SIV 複製制御維持群の解析

我々はこれまで、Gag 全長または Gag206-216、Gag241-249 エピトープを主抗原とする DNA プライム・センダイウイルス(SeV)ベクターブーストワクチンを開発し、MHC-I ハプロタイプ A 共有サル群では、ワクチン接種サルの多くが SIV 複製

制御を果たすことを示し、Gag206-216 および Gag241-249 エピトープ特異的 CTL がその複製制御に中心的役割を担っていることを明らかにしてきた。さらにSIV複製制御状態維持機序の解明に向けた研究を推進し、SIV感染後2年以上の長期にわたりSIV複製制御状態を維持したMHC-IハプロタイプA共有サル群において、感染後2年のプロウイルスgag領域にCTL逃避変異蓄積が認められ複製制御状態が劣ると考えられる群と、変異蓄積が認められず複製制御状態が優れると考えられる群があることを見出した。一方で複製制御に必要なCTLの性状とその誘導機構は不明瞭でありさらなる解析が必要であることから、Gag241-249特異的CD8陽性T細胞の誘導動態に着目し検討を行った。野生型または変異型エピトープ-Mamu-A1*065:01 tetramerを用い、CTL誘導型予防エイズワクチン接種後に誘導されたGag241-249特異的CD8陽性T細胞の野生型および変異型エピトープに対する交差反応性を解析したところ、ワクチンにより交差反応性を有するGag241-249特異的CD8陽性T細胞が誘導されていた個体と、誘導されていなかった個体がみられた。ワクチンにより交差反応性を有するGag241-249特異的CD8陽性T細胞を誘導しなかった個体はSIV感染後にCTL逃避変異を選択するいっぽうで、誘導した個体はCTL逃避変異を蓄積せず安定した複製制御を維持する傾向があった。SIV複製制御に関わる宿主免疫動態の一端を明らかとする重要な知見である。

[野村拓志、山本浩之、石井洋、Ntim Afia Asante、椎野禎一郎、俣野哲朗；明里宏文(京都大学)、成瀬妙子、木村彰方(東京医科歯科大学)]

(2) SIV 特異的 T 細胞受容体に関する研究

T細胞は各々が多様なT細胞受容体(TCR)をもち、TCR遺伝子が感染標的細胞を認識する特異性や交差反応性等を決める要因となる。TCR遺伝子配列及びTCR構造の解析は、CTLが感染細胞を認識し傷害する機序や逃避変異蓄積等を含めたウイルス増殖との相互作用を理解する上で重要である。本研究では、SIV感染慢性期のサルより樹立したSIV Gag 特異的 CTL クローンを元に TCR 遺伝子を同定し、TCR 欠損細胞へ再構成した。再構成した TCR が由来となった CTL クローンの抗原特異性を維持することを示すとともに、エピトープ内の逃避変異によって TCR シグナルが低下することを明らかにした。また同定した TCR 遺伝子配列を元に、分子動力学法を用いて TCR とペプチド MHC-I 複合体との立体構造予測を行い、MHC-I との結合または TCR との結合に影響をおよぼす逃避変異の構造的解析基盤を確立することができた。今後、感染個体内において誘導されている CTL がもつ TCR 遺伝子の経時変化や交差反応性との関連性を

解析することにより、ウイルス複製増殖と宿主免疫応答との相互作用に対する理解が進むことが期待される。

[石井洋、松岡佐織、俣野哲朗；横山勝、佐藤裕徳(病原体ゲノム解析研究センター)、成瀬妙子、木村彰方(東京医科歯科大学)、上野貴将、滝口雅文(熊本大学)]

(3) 国内 HIV 感染者の臨床ゲノム情報データベース構築

国内 HIV 感染者の大部分は抗 HIV 薬治療をうけ、エイズ発症には至らない。しかし、抗 HIV 薬治療をほぼ生涯にわたって受ける必要があり、長期療養下で骨粗鬆症・心血管障害・脳認知障害・腎障害等の加齢関連疾患発症や発癌が問題となってきている。これらの各種疾患促進に関連する宿主遺伝子の検索を主目的として、国内 HIV 感染者の臨床ゲノム情報を収集し、データベースを構築して、ウイルスゲノム、HLA 遺伝子型等のデータ収集・蓄積を進めている。特に HLA 領域については NGS による高精度な HLA タイピングに加え、領域内一塩基多型についても情報を収集し、病態との関連について解析を推進中である。

[立川愛、吉村和久、椎野禎一郎、西澤雅子、菊地正、石井洋、中村碧、俣野哲朗；四柳宏、古賀道子、松田浩一(東京大学)、岩谷靖雅(名古屋医療センター)、塩田達雄(大阪大学)、瀧永博之、岡慎一(国立国際医療研究センター)、細道一善(金沢大学)、大橋順(東京大学)]

2. 新規治療法開発に関する研究

(1) HIV エンベロープの治療標的構造研究を基盤とする新規治療薬に関する研究

我々は、これまでに標的細胞受容体 CD4 の類似低分子化合物(CD4mc:新規 Env 標的薬)が、HIV エンベロープ蛋白(Env) gp120 の立体構造変化を誘起し、エピトープを露出させることで抗 HIV-1 抗体の中和活性を増強させることを見出している。そこで、この研究成果をより発展させて、脆弱な状況の Env を誘導する「新規 Env 標的阻害剤(二機能性 Env 阻害剤)」の研究開発を進め、大規模スクリーニングにより、CD4mc、In Silico Guided Hits、第二世代 Triterpenes から有用候補化合物を見出すことができた。

本年度は第二世代 Triterpenes を中心に合成展開を推進し、有用ヒット化合物の合成および同定に成功した。本成果は、ART 下で、広域中和抗体の交差性を増強させて潜伏感染を制御する新規治療法開発への基礎知見として有用となりうる。

[原田恵嘉、吉村和久；鳴海哲夫(静岡大学)]

(2) MVC 耐性誘導による Env の変異が中和抗体感受性に及ぼす影響に関する研究

CCR5 阻害剤マラビロック (MVC) は初めての宿主因子を標的とする抗 HIV 認可薬であり、耐性機序に関しては未だに明らかでないことが多い。さらに MVC は間接的にエンベロープ (Env) 蛋白に作用することもあり、感染者体内に存在する中和抗体との相互作用についても興味注がれている。そこで我々は、これまでに、血友病症例から分離した HIV-1 サブタイプ B (KP-5) を用いて、MVC に対する *in vitro* 耐性誘導を行い、MVC 耐性獲得によるエンベロープ Env の構造変化と中和抗体に対する感受性の関係を解析している。

本年度は、これまでに構築した KP-5 ウイルスパネルに対して、侵入阻害剤ライブラリーおよび中和抗体パネルの網羅的的感受性解析を展開し、KP-5 ウイルスパネルのキャラクタリゼーション解析を進めた。本ウイルスパネル系は、MVC および中和抗体の組み合わせによる新規治療法への基礎知見として有用となりうる。

[原田恵嘉、吉村和久]

(3) iPS 細胞技術を用いた HIV 特異的 T 細胞による免疫細胞療法の開発に関する研究

HIV 感染症治癒達成のためには潜伏感染細胞除去が必須である。潜伏感染細胞を再活性化し、感染細胞除去を目指す“Kick and Kill”戦略が提唱されているが、潜伏感染細胞の再活性化、感染細胞除去について、いずれも有効な手段は確立されていない。本来 CTL は感染細胞排除を担う有用な宿主免疫監視機構であるが、慢性期の HIV 感染者は不可逆的な免疫老化状態に陥っており、HIV 特異的 CTL も十分に機能できないことが明らかとなっている。HIV 感染症の治癒を目指した治療戦略として、人工多能性幹細胞 (induced Pluripotent Stem Cell, iPS 細胞) 技術を用いて再生した HIV 特異的 CTL を、再活性化感染細胞の排除を担うエフェクターと位置づけ、新たな免疫細胞療法の開発を目指した研究を進めている。これまでに、HIV 感染者 CTL クローンから iPS 細胞を樹立し、高品質な iPS 細胞由来 HIV 特異的再分化 T 細胞作製に成功した。現在、本治療戦略の *in vivo* での効果検証を行うため、サルエイズモデルを用いて検討を進めている。アカゲザル由来 iPS 細胞から SIV 特異的再分化 T 細胞を作製し、SIV 感染アカゲザルへの移植実験を開始した。

[立川愛、俣野哲朗、石井洋、三木祥治;金子新、三浦智行(京都大学)、山下和男 (KOTAI バイオテクノロジー)]

(4) HIV 感染者や免疫不全患者で問題となるウイルス感染症に対する特異的 T 細胞を用いた免疫細胞療法の開発に関する研究

cART により HIV 感染症の予後は改善されているが、未だ

に AIDS 患者では日和見合併症の発症が問題であり、サイトメガロウイルス (CMV) 感染症などのウイルス感染症もその原因の一部となっている。また、非エイズ指標疾患悪性腫瘍としてパピローマウイルス (HPV) を原因とする肛門癌の増加も懸念されており、新たな治療法の開発が急務である。一方、各種移植医療においても、移植後の免疫抑制状態での CMV, EBV, AdV などの日和見ウイルス感染症が問題となるが、米国ではウイルス特異的 T 細胞を用いた免疫細胞療法が有効であることが報告されており、我が国でも臨床実用化が待たれている。我が国でのウイルス特異的 T 細胞療法の実用化に際しては、日本人の HLA 遺伝子型背景を考慮した抗原デザインや評価系の構築が重要である。我々は、HIV, CMV, EBV, AdV, HPV などのウイルスタンパク質の Overlapping peptide (OLP) を用いて、エピトープマッピング法を確立し、各ウイルスタンパク質において日本人集団で高頻度に T 細胞応答の標的となる部位の同定を行った。さらに、各ウイルス特異的 T 細胞の HLA 拘束性を決定するため、日本人に特化した HLA 単独発現株パネルを作製し、これまでに報告のない多数の反応性ペプチドについて HLA 拘束性を決定した。

[立川愛;高橋聡(東京大学医科学研究所)、森尾友宏(東京医科歯科大学)、川名敬(日本大学)]

(5) HIV-1 膜融合阻害剤の二量体化戦略によるウイルス感染制御に関する研究

我々は昨年度、HIV-1 gp41 の C 末端側ヘリックス領域 (CHR) 由来の C34 ペプチドや Boger らの低分子 HIV-1 膜融合阻害剤を二量体化することによって、抗 HIV-1 活性が単量体に比べ著しく向上すること、二量体化によって阻害ペプチドと N 末端側ヘリックス領域 (NHR) との相互作用がより強固になることを明らかにした。そこで今年度は、これらの二量体化 HIV-1 膜融合阻害剤の作用機構をさらに明らかにするため、ジスルフィド結合で N 末端側と C 末端側の両方を架橋した両末端架橋二量体を合成し、その構造情報解析を実施した。また、C34 ペプチド誘導体 (CC34REG) および Boger らの阻害剤の二量体に対して、T-20 や C34 ペプチドに対する耐性 HIV-1 が交叉耐性を示すか否かを検討した。その結果、CC34REG 両末端架橋二量体は、単量体や片側末端架橋二量体に比べ高い α -ヘリックス含量をもつこと、熱変性試験における両末端架橋二量体と N36RE との複合体の変性温度は、2つの片側末端架橋二量体のおよそ中間の値を示すことが明らかとなった。現在、両末端架橋二量体の抗 HIV-1 活性測定および等温滴定型カロリメトリーによる二量体型膜融合阻害剤の相互作用機構解析を実施中である。一方、CC34REG および Boger らの阻害剤の二量体は、T-20 および

C34 高度耐性 HIV-1 に対しても野生型と同程度または数倍弱い阻害活性を示すという興味深い結果が得られた。

[村上努;海老原健人、小早川拓也、玉村啓和(東京医科歯科大学)]

(6) ウイルスポリメラーゼの不可逆阻害を目指した新規 2'-&β セレノ核酸アナログの創製研究

木村らは、これまでにウイルスポリメラーゼの不可逆阻害を目指した新規 2'-&β セレノ核酸アナログの創製研究を行ってきた。これまでに、2'-β seleno NA (Pro Seleno A) が HBV および HIV-1 の複製を阻害し、HIV-1 に関しては核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTI) 耐性 HIV-1 にも顕著な阻害を示すことを明らかにした。今年度の分担研究 (村上) においては、以下の新たな知見を得た。1) Pro Seleno A のアデノシンをチミジン (T) に置換した誘導体は強い細胞毒性を示し、抗 HIV-1 活性を検出できなかった。2) Pro Seleno A のセレン (Se) の置換基をエステル基に置換した誘導体は Pro Seleno A よりやや弱い、当置換基を、特定の電子吸引基に置換した誘導体はやや強い抗 HIV-1 活性をそれぞれ示した。3) Pro Seleno A の別のプロドラッグ体である NBPF-SeMeA は、Pro Seleno A と同様に NRTI 耐性 HIV-1 にも野生株と同程度に抗ウイルス活性を示したが、活性の強さは Pro Seleno A より 50 倍程度弱かった。

[村上努;木村康明、阿部洋(名古屋大学)]

III. エイズ対策等の施策基盤構築に関する研究

1. 世界の HIV 感染動向に関する研究

(1) ベトナムにおける感染者の HIV と宿主のゲノム多様性に関する研究

ベトナムはアジアの HIV 感染流行地域の一つとして重要な対象地域である。欧米・アフリカを中心に HIV と宿主ゲノム多様性に関する研究が行われているが、アジア地域における解析は十分でない。流行する HIV 株、宿主の遺伝的背景は地域によって異なっているため、アジア地域での解析を行うことが重要である。本研究はベトナム国立衛生疫学研究所 (National Institute of Hygiene and Epidemiology, NIHE) との共同研究として行われており、ハノイの HIV 感染者検体を用いて、流行 HIV 株の遺伝子解析と、宿主免疫関連遺伝子で T 細胞免疫応答を決定する HLA の遺伝子解析を行った。ウイルスサブタイプは数例をのぞいて東南アジアで流行する CRF01_AE であった。HLA 遺伝子型と病態との関連解析を行ったところ、欧米・アフリカ諸国のコホート研究で見られる特定の HLA 遺伝子型の病態との関連が、本研究では確認されず、HIV と宿主双方の遺伝的要因が HIV 感染病態に大きく影響することが示唆された。現在、B 細胞免疫応答につ

いても、解析を進めている。また、感染研研究者が定期的に NIHE を訪問し、現地の若手研究者への技術指導や研究討議も精力的に行なっている。

[立川愛、山本浩之、Trang Thi Thu Hau、石川晃一、松岡佐織、椎野禎一郎、俣野哲朗; Nguyen Thi Lan Anh、Tran Thi Minh Tam (NIHE)、成瀬妙子、木村彰方(東京医科歯科大学)、大橋順(東京大学)]

(2) ガーナにおける感染者の HIV ゲノムと HLA ゲノムの解析
西アフリカ地域における HIV ゲノムおよび宿主ゲノムの多様性解析を行う目的で、ガーナ共和国の野口記念医学研究所 (Noguchi Memorial Institute for Medical Research) との共同研究を推進している。ガーナ中央部に位置するコフォルディアの州立病院においてこれまでに 600 検体以上の HIV 感染者血液を採取し、臨床情報を収集するとともに、HLA 遺伝子型およびガーナ流行 HIV 株ゲノム塩基配列の解析を推進中である。さらに、健常者および感染者の糞便を採取し、腸内マイクロバイオーム解析を開始し、まずはガーナ健常者の腸内マイクロバイオームを明らかにした。

[石川晃一、Mildred Amoa-Bosompem、Parbie Prince Kofi、関紗由里、王篤安、松岡佐織、立川愛、椎野禎一郎、俣野哲朗;石坂彩、水谷壮利(東京大学)、William Ampofo(野口記念医学研究所)、成瀬妙子、木村彰方(東京医科歯科大学)]

2. 国内の HIV 感染動向に関する研究

(1) 国内で流行する HIV とその薬剤耐性株の長期動向把握に関する研究

16年以上継続的に進めている日本における薬剤耐性 HIV 動向調査をおこなう研究で、我が国の薬剤耐性 HIV の発生动向調査を主軸に国内で流行する HIV 株の動向と薬剤耐性 HIV 感染拡大等の背景等を明らかにし、今後の HIV 感染拡大予防策に有益な情報の抽出とその活用を目的とし、以下3項目の研究に取り組んだ。

(ア) 分子疫学調査研究: 2003-2019 年に新規 HIV/AIDS 診断症例 9820 症例の HIV 遺伝子配列を収集した。2019 年 (1 月~12 月) は 514 症例を収集し、エイズ動向調査の新規報告数を分母とすると、同時点の把握率は 41.7% であった。収集された症例の主体は日本人、男性、20-40 歳台、MSM であった。2019 年のサブタイプは B:78.5%, CRF01_AE:14.0%, CRF07_BC: 1.7%, C: 1.4%, CRF02_AG:1.4%, A: 0.8%, その他: 2.3% であり、近年 CRF01_AE の占める割合が再増加している。伝播性薬剤耐性変異 (TDR) 保有率は NRTI 3.7% (19/514), NNRTI 1.0% (5/514), PI 1.8% (9/514), INSTI 0.2% (1/510) であり、何らかの TDR 保有率は 6.4% (33/514) であつ

た。伝播性薬剤耐性変異の保有率は2017年まで10%前後で推移していたが、2018年以降は減少しており、TDRの主体であったM46I/L, T215X, K103Nをもつ伝播クラスタにおける新規感染の減少が示唆された。未治療感染者におけるINSTIの主要耐性変異はほとんど認めないもののpolymorphismでもあるT97A E138K, E157Q等の耐性関連変異は数%以下の頻度で継続して検出されている。

(イ)情報分析研究:国内伝播クラスタの迅速判定プログラム(SPHNCS)における新規報告症例の解析は、この時期に巨大な国内伝播クラスタの多くに所属する新規感染者が抑制されつつあることを示した。一方、一部のクラスタは依然として成長が続いている。成長が続いている国内伝播クラスタの特徴は分化が少なく密度が高いネットワーク構造を持ち、若年者が多いのに対して、成長が止まったクラスタは地域ごとに分化したサブクラスタを形成する特徴がある。また、いくつかのアウトブレイクについても伝播ネットワーク解析により明らかになった。また、Subtype B, CRF01_AEにおいて孤発例は毎年15%前後を占めるが、2016年以降孤発例の占める割合は微増している。最初に孤発例であったものの18.3%が4年以内に伝播クラスタを形成していた。また、CRF01_AEは再増加傾向であり、伝播クラスタ解析によるとその多くが近年はMSMが主体であることが明らかとなった。

(ウ)薬剤血中濃度モニタリング研究:国立国際医療研究センターおよび名古屋医療センターを中心として抗HIV薬血中濃度測定検査の提供、薬物動態解析を行った。

[菊地正、吉村和久、西澤雅子、椎野禎一郎;松田昌和、蜂谷敦子(名古屋医療センター)、増田純一(国立国際医療研究センター病院)]

(2) 国内HIV伝播に関する研究

感染伝播クラスタ(TC)に属する患者HIVのenv領域(gp120全長)の多様性と感染伝播による経年変化を解析した。昨年度はTC1とTC9のgp120解析を行い特にV1、V2、V4領域に挿入・欠失変が生じること、クラスタ間で挿入・欠失変異のパターンが異なることを見出した。国内で最大の感染伝播クラスタTC1には約300症例が含まれ、系統樹解析の結果このTCはさらに10のサブクラスタに分かれるが、このサブクラスタ間のgp120領域にもV1、V2及びV4領域に挿入・欠失変が生じており、これらの変異が生じる部位はglycosylation部位の前後だった。またV1、V2及びV4領域の挿入・欠失変と検体採取時期には明確な傾向は無いこと、SP領域、V3領域及びV5領域はV1、V2及びV4領域と比較してTC内での変化が少ないことが示された。系統樹解析の結果、患者検体の中には特徴が異なる複数のvariantが見られ、そのvariantが別の患者検体から得られたvariantと系統樹上で同じクラスタに属していた。このvariantがあ

る患者から別の患者に感染伝播した可能性も考えられる。今後は次世代シーケンサーを用いてHIV遺伝子の全長解析を行い各TCのenv配列の特徴を明らかにすることを試みる。

[西澤雅子、椎野禎一郎、吉村和久、菊地正]

(3) 国内 HIV 感染者数の推定法に関する研究

HIV感染症の拡大防止の施策に向けて、未診断者を含む日本国内のHIV感染者の動向把握は重要である。本研究では日本国内HIV動向把握を目的とし、過去10年(2006-2015)の東京都、大阪府、福岡県のHIV発生動向分析を試みた。初めに2006-2015年に公的機関で実施する無料匿名検査によりHIV陽性と診断されたHIV感染者血液を用いて新規診断者に占める早期診断率を把握するためHIV incidence assayを実施した。各自治体における早期診断率、新規HIV報告数、新規報告数に示めるAIDS患者の割合を基に統計学的手法を用いて解析し、HIV感染後の期間と診断までの時間(以下、診断速度)に関する確率密度分布を推定した。さらに診断速度分布をエイズ発生動向調査報告数に外挿し、拡張型逆算法(Extended Back-calculation Method)を用いて2006-2015年の国内の推定HIV年間発生数、累計HIV発生総数、未診断者数、診断率を推定した。本研究により早期診断率及びHIV感染から診断に至るまでの平均期間は地域により有意に異なり、診断率は地域差があることが示唆された。本調査により得られた診断に至るまでの期間分布をエイズ発生動向調査報告値に外挿し、日本国内のHIV診断率が90%に達していないことを示した。

[松岡佐織、Mark de Souza、俣野哲朗;貞升健志、長島真美(東京都健康安全研究センター)、森治代(独立行政法人大阪健康安全基盤研究所)、財津修一、和佐野ちなみ(福岡市保健環境研究所)、中村麻子(福岡県保健環境研究所)]

3. 検査・研究技術の開発・確立に関する研究

(1) HIV-1 ウイルス検出による感染急性期診断法についての検討

現在市販されているHIVスクリーニング検査用診断薬は、ほとんどが抗HIV-1/2抗体とHIV-1抗原を同時に検出する試薬であり、セロコンバージョン前のHIV-1感染急性期を検出できる。しかしながらHIV-1抗原陽性の確認検査法は高価な反応・測定装置を使用する核酸増幅検査しかないため、中・小規模検査室での実施は難しい。そこで一般的なPCR試薬で補助的に使用できる検査法を検討した。プライマー検討の結果、全HIV-1サブタイプをカバーできるペア、さらにHIV-1 Group Oまでをカバーできるペアを使用する2法を確立した。これらはインターカレーター法による蛍光検出、アガ

ロースゲル電気泳動法による特異的なバンドの検出のいずれでも実施可能であった。イムノクロマト法を原理とする診断薬の検出下限が 105 から 106 コピー/mL、ELISA を原理とする診断薬の検出下限が 104 コピー/mL 台であるのに対し、本法の検出下限は $2\text{-}4 \times 10^3$ コピー/mL であり、HIV-1 抗原要確認検査検体の確認検査法補助として十分な検出感度を有していた。

[草川茂]

(2) HIV 確認検査についての検討

国内で新たに上市される予定の HIV-1/2 確認検査用診断薬「Geenius HIV 1/2キット(Geenius)」の性能を「ラブ プロット 1(LAV1)」「ラブ プロット 2(LAV2)」と比較評価した。日本赤十字社から譲渡を受けた HIV-1 陽性 89 検体の測定で、LAV1 では 85 検体、Geenius では全検体を HIV-1 陽性と判定できた。市販 HIV-1/2 Combo Performance Panel の測定では、HIV-2 陽性検体の HIV-1 抗原に対する交差反応のため、LAV1 と LAV 2 の組み合わせ、Geenius 肉眼判定のいずれも HIV-1/2 鑑別が難しい例が見られたが、Geenius 肉眼判定で HIV 陽性鑑別不能となった 6 検体のうち 5 検体は、専用の測定装置「Geenius Reader」により HIV-2 陽性と判定された。Anti-HIV-1 Low Titer Panel および HIV-1 Seroconversion Panel の測定において、Geenius の検出感度は LAV1 より優れ、Env に加え Gag p24 を使用する LAV1 の CDC 基準判定とほぼ同等の結果を示したが、スクリーニング検査試薬「ジェンスクリーン HIV Ag-Ab ULT」より劣っていた。Geenius は操作の簡便さ、判定の容易さの点で LAV1/2 より優れ、HIV 陽性検体の確認検査、HIV-1 陽性の鑑別診断薬として優れた特性を有していたが、HIV-2 陽性鑑別診断や結果読み取りの検者間信頼性の向上、測定結果トレーサビリティ管理の観点からは、「Geenius Reader」を用いることが推奨される。

[草川茂]

(3) 地方衛生研究所の HIV 検査体制の整備に関する研究

2006 年以降、日本国内の年間 HIV 新規報告約 1500 件のうち、初回診断時に AIDS 関連疾患を伴わない「HIV 感染者」が約 70%、AIDS 発症により診断される「AIDS 患者」が約 30%である。このうち約 500 件が保健所等の公的 HIV 検査で診断されている。多くの地方衛生研究所が保健所における公的 HIV 検査のスクリーニング及び確定検査に関与していることから、日本国内の HIV 感染症診断における地方衛生研究所の役割は極めて大きい。本研究では地方衛生研究所における HIV 検査体制の維持及び検査技術の向上に向けて HIV 診断法のマニュアルを作成し、改訂版を 2019 年 11 月に公開した。更にこのマニュアルに則して地方衛生研究所

HIV 検査担当者を対象に東京都健康安全研究センターにて技術講習会を実施した。また HIV 遺伝検査の導入を検討している施設に対して技術支援を行うとともに、HIV 陽性サンプル、検査用サンプルを配布した。令和元年度(2019)年は 14 施設から配布希望があった。またすでに遺伝子検査を実施している施設を対象に精度管理調査を実施した。2019 年度は 13 施設が精度管理調査に参加いただいた。

[草川茂、松岡佐織; 貞升健志、長島真美(東京都健康安全研究センター)、川畑拓也(独立行政法人大阪健康安全基盤研究所)、佐野貴子、近藤真規子(神奈川県衛生研究所)]

IV. その他のレトロウイルスに関する研究

1. HTLV-1 に関する研究

(1) HTLV-1 感染予防を目的とした免疫誘導に関する研究

HTLV-1 感染症は ATL(成人 T 細胞白血病)等の重篤な疾病発症に結びつくことから、その感染・発症の防御法の開発は重要課題である。本研究では、HTLV-1 感染拡大抑制を目的とした抗体誘導ワクチン開発を目指すこととした。HIV ワクチン研究で開発した Env 三量体抗原発現 SeV ベクターおよび Env 三量体抗原搭載 NVP の技術を HTLV-1 ワクチン開発に応用することとし、HTLV-1 Env 三量体抗原発現 SeV ベクターおよび HTLV-1 Env 三量体抗原搭載 NVP を構築した。これらのワクチンについて、マウス実験にて、抗体誘導能を確認し、さらに、サルにて抗体誘導能を確認した。サル HTLV-1 感染系を構築し、感染防御能を検討中である。また、HTLV-1 感染者の免疫反応解析のため、検体収集し、抗 HTLV-1 抗体反応および Tax 特異的 T 細胞反応解析を開始し、データを蓄積している。

[中村碧、野村拓志、石井洋、菅野芳明、俣野哲朗; 網康至、須崎百合子(動物管理室)、徳炭剛、弘中孝史、原裕人、朱垂峰(ID ファーマ)、内丸薫、渡邊俊樹(東京大学)]

2. フォーミーウイルスに関する研究

(1) カニクイザルフォーミーウイルスに関する研究

フォーミーウイルス (foamy virus; FV) はレトロウイルス科スプーマウイルス亜科に属し、サル、ウシ、ウマ、ネコ等に自然感染していることが知られている。我々は主に感染研における実験用カニクイザル (*Macaca fascicularis*) の FV 感染状況について、サル検体(腎、唾液、全血、PBMC)を用いて PCR および遺伝子解析法により調査を行い、ウイルス分離も試みてきた。過去8年間の累積検査頭数は 237 頭に上り、うち FV 陽性は 116 頭(49%)であった。また、1 個体からの複数ウイルス株分離も含めて合計 75 株のウイルス分離に成功した。更に、全陽性検体の Nested PCR 産物(インテグラーゼ遺

伝子の 5'半分)のシーケンスを、系統樹を作成し比較解析した。その結果、シーケンスに大きなばらつきが見られ、数多くの小クラスターを形成することがわかった。宿主であるカニクイザルの亜種は 21 あるが、これとの関連性が注目される。また、近縁のアカゲザル (*Macaca mulatta*) 由来 FV との比較遺伝子解析により、両者は系統樹上で異なったクラスター群を形成し、遺伝学的に明瞭に区別できることが明らかになった。

[阪井弘治、俣野哲朗;網康至、須崎百合子(動物管理室)]

品質管理に関する業務

I. 行政検査

1. 体外診断薬承認前試験

本年度は、HIV 検査試薬 1 件の承認前試験依頼があり、書類審査に対応した。実地試験は次年度に実施予定となった。

[草川茂]

II. 標準血清パネル及び遺伝子多型標準品作成等事業

1. HIV 検体パネルの譲渡

体外診断薬製造販売承認申請書記載項目の一つである、国内臨床検体を用いた同一検出原理の既承認診断薬との相関性試験に供するための検体パネルを譲渡する事業を行っている。2019 年度現在、80 検体からなる HIV-1 陽性検体および HIV-1 陰性検体パネル各 2 ロットを整備し、譲渡申請手続きのあった診断薬メーカーに提供している。本年度は 1 社からパネル譲渡の申請があり、各 1 セットの HIV-1 陽性・陰性検体パネルを譲渡した。

[草川茂、立川愛]

2. 日赤献血由来検体を用いた新たなパネル検体の整備

HIV-1陽性検体パネル譲渡の際、申請者に対し、HIVスクリーニング検査試薬および核酸増幅定量試薬の測定結果と共に、HIV-1サブタイプ/CRF特異性の検討に資する目的で、HIV-1サブタイプ/CRF分類の情報も提供している。昨年度2019ロットHIV-1陽性検体パネルとして登録した80検体を含む、2013年から2015年に譲渡を受けた89検体のgag遺伝子からpol RT領域の5'側2/3を含む約2,600bpを増幅し塩基配列を決定した。系統解析の結果、サブタイプBが77検体(86.5%)、CRF01_AEが6検体(6.7%)、CRF02_AGが3検体(3.4%)、サブタイプC、CRF07_BC、いずれのサブタイプ/CRFにも属さないものがそれぞれ1検体(1.1%)であった。サブタイプ間組換え構造解析により、分類未定の1検体はCRF02_AGとは異なる組換え構造のサブタイプA/G間組換

体であることが分かった。以前から存在するサブタイプBやCRF01_AEに加えて、最近国内でも報告されるようになったサブタイプC、CRF02_AG、CRF07_BCの検体が含まれていたことから、本検体を用いて作成したパネルが、新規HIV体外診断薬の国内検体への対応を確認するのに有効であることが示唆された。

[草川茂、立川愛;加藤孝宣(ウイルス第二部)、浜口功、松岡佐保子(血液・安全性研究部)、高橋宣聖(免疫部)、森嘉生(ウイルス三部)、石丸健(日本赤十字社血液事業本部)]

III. HIV 感染診断のための標準品整備

1. HIV-1 NAT 検査精度管理用標準物質「18-00」配布と検査精度管理

HIV 要確認検査への対応を行っている地方衛生研究所を対象に、HIV-1 NAT 検査法の精度管理に資する目的で樹立した標準物質「18-00」の配布を開始した。2019 年度までに 18 施設に提供し、NAT 検査性能評価への活用について調査を行った。標準物質を評価に用いることにより in-house HIV-1 NAT 検査について統一した評価が可能になった。また「18-00」安定性について検討したが、-80°C 保存 2 年目までの測定値は規格(値付け値 ± 0.5Log)の範囲内であった。

[草川茂、松岡佐織、立川愛]

2. HIV-2 NAT 検査用管理物質の整備

昨年度 ECBS 国際会議において、新しい NAT 用 HIV-2 国際標準品(NIBSC code 16/296)が制定された。国内においても HIV-2 感染例が報告されており、抗体確認検査において HIV-1/2 鑑別困難な症例に補助的に用いる NAT 検査法を整備しておく必要がある。その精度管理に資する目的で管理物質の整備を行った。検体は HIV-2ROD 株 (Group A)および HIV-2UC1 株 (Group B)を 60°C 1 時間処理後、MAGIC5 細胞感染で不活化されていることを確認した後に HIV 陰性血漿にスパイクして得た。HIV-2 国際標準品との相関により、定量値を各々 1.61E+06, 2.98E+05 IU/mL と定めた。

[草川茂]

国際協力関係業務

I. 令和元年度 JICA とエイズ研究センター共催による JICA 研修員受入事業「HIVを含む各種感染症コントロールのための検査技術とサーベイランス強化」(令和元年 6 月 3 日-7 月 12 日)

いまだに世界的に拡大を続けているHIV感染のグローバルな抑制のためには、確固とした診断技術に基づいたHIV感

染診断による世界におけるHIV蔓延状況の正確な把握が欠かせない。近年、HIVの感染診断は従来の感染の有無のみを判断する血清学的診断に加えて、感染ウイルスの質、量を知ることができるPCR法を始めとした核酸増幅に基づいた診断法が重視されるようになってきている。さらに、継時的に変化するHIV多様性に対応することも重要で、そのためにはウイルスDNA配列解析のような高度な技術が求められる。しかし、現在感染の中心となっている発展途上国では必ずしもこれらの診断技術が確立されていないのが現状である。これらの状況に対応するため当センターではJICAとの共催によりアジア・アフリカ等のHIV流行国等の研修員を対象にHIV-1の感染診断のための技術講習コースを1993年以降毎年1回開催している。過去6フェーズ(各フェーズ5年間、3回前のフェーズから3年間)に渡って血清診断を中心とした研修を行ってきた。前回のフェーズ(H26-H28年度)では、途上国のナショナルレファレンスラボ(またはそれに準ずる組織)にHIV感染・エイズの診断とモニタリングに必要な理論的背景知識およびそれらの検査技術の普及を図るため、「サーベイランスを含むHIV対策のための検査技術・実験室マネジメント」を実施した。平成29年度からは、従来の内容に加えて、HIV関連感染症を含む検査技術およびサーベイランスが研修項目に加わった。今年度は、チリ、コンゴ民、ガーナ、イラン、ミャンマー、フィリピン、南スーダン、スーダン、東チモール、ジンバブエの10カ国12名の研修員を対象に、6週間にわたって村山庁舎を中心として技術研修を行った。研修内容は検査診断、実験マネジメント、さらにサーベイランスに必要な関連分野の講義、診断技術実習、施設訪問等を組み合わせたもので、実習は4名ずつ3班に分けて行った。研修員に好評を博してきた「PCRワークショップ」は3日間実施した。これまでと同様に、研修員が主体となり希望するPCR関係の実験や塩基配列解析を行い、学習した実験技術・解析方法の確実な習得を目指した。今回も研修員の積極的な参加を得て高い成果をあげることが出来た。なお、施設見学は昨年度から1施設拡充し、5施設(国立国際医療研究センター、広島市衛生研究所、大阪健康安全基盤研究所、日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター、および株式会社エスアールエル)で実施した。また、研修員の帰国後の活動のためのアクションプランの作成のためのワークショップを国際開発機構(FASID)から講師を招いて3回に分けて実施した。また、テキストは、エイズ研究センターで作成したテキスト・プロトコルを、本年度新たに全面校正および製本し、配布した。加えて、研修終了直後である令和元年9月1日から令和元年9月8日まで、帰国研修員数が19名いるジンバブエにフォローアップ調査団を派遣することが可能となった。本年度の研修員2名が、派遣前および派遣中に非常に協力してくれた。結果、

11名の帰国研修員面談、9箇所の施設見学、および関係者も含めた現地ワークショップが可能となり、各HIVおよび関連感染症検査の技術的観点におけるジンバブエの現状および課題を明確に把握できたとともに、関係者からも本研修について改めて非常に高い評価を頂き、本研修の効果・有効性を確認することができた。

[原田恵嘉、村上努、立川愛、山本浩之、石川晃一、草川茂、西澤雅子、松岡佐織、菊地正、石井洋、野村拓志、阪井弘治、関紗由里、中村碧、三木祥治、Mark de Souza、侯野哲朗；棚林清、伊木繁雄(バイオセーフティ管理室)、神谷元、椎野禎一郎(感染症疫学センター)、Yen Hai Doan(ウイルス第二部)、佐藤佳(東京大学医科学研究所)、谷口清州(国立病院機構三重病院)、Jintana Ngamvithayapong-Yanai(TB/HIV Research Foundation タイ)、田沼順子、照屋勝治(独立行政法人国立国際医療研究センター)、Lay Myint(長崎大学熱帯医学研究所)、半田祐二郎(国際テクノセンター)、浜岡真紀(国際開発機構)、高崎智彦(神奈川衛生研究所)、坂本綾、藤井慶樹(広島市衛生研究所)、森治代、川畑拓也(大阪健康安全基盤研究所)、平岡久和(国際協力機構)、津野寛和(日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター)、武部豊(横浜市立大学)、小島卓(SRL)、Po-lin Chan(WPRO)]

その他

1. 2019年度 JICA・結核予防会結核研究所共催「UHC時代の結核制圧と薬剤耐性コース」講師(令和元年 12月2日)
[村上努]

研修業務

1. 令和元年度エイズ対策研修講義 国立保健医療科学院(令和元年9月17-20日)[松岡佐織]
2. 医師卒後臨床研修プログラム講義 感染研(令和元年 11月12日)[山本浩之]
3. 令和元年度地方衛生研究所 HIV 検査技術講習会 東京都健康安全研究センター(令和元年 12月10日)[草川茂、松岡佐織]

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表
1) [Hau TTT](#), [Nakamura-Hoshi M](#), [Kanno Y](#), [Nomura T](#),

- Nishizawa M, Seki S, Ishii H, Kawana-Tachikawa A, Hall WW, Nguyen LAT, Matano T, Yamamoto H. CD8⁺ T cell-based strong selective pressure on multiple simian immunodeficiency virus targets in macaques possessing a protective MHC class I haplotype. *Biochem Biophys Res Commun* 512:213-217, 2019.
- 2) Hikichi Y, Takeda E, Fujino M, Nakayama E, Matano T, Murakami T. HIV-1 matrix mutations that alter Gag membrane binding modulate mature core formation and post-entry events. *Virology* 532:97-107, 2019.
- 3) Matsuoka S, Nagashima M, Sadamasu K, Mori H, Kawahata T, Zaitu S, Nakamura A, de Souza MS, Matano T. Estimating HIV-1 incidence in Japan from the proportion of recent infections. *Prev Med Rep* 16:100994, 2019.
- 4) Adusei-Poku MA, Matsuoka S, Bonney EY, Abana CZ, Duker EO, Nii-Trebi NI, Ofori SB, Mizutani T, Ishizaka A, Shiino T, Kawana-Tachikawa A, Ishikawa K, Ampofo WK, Matano T. Human leukocyte antigen-associated HIV-1 CRF02_AG gag and vif polymorphisms in Ghana. *Jpn J Infect Dis* 72:374-380, 2019.
- 5) Kobayakawa T, Konno K, Ohashi N, Takahashi K, Masuda A, Yoshimura K, Harada S, Tamamura H. Soluble-type small-molecule CD4 mimics as HIV entry inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett* 29:719-723, 2019.
- 6) Nakata H, Maeda K, Das D, Chang SB, Matsuda K, Rao KV, Harada S, Yoshimura K, Ghosh Ak, Mitsuya H. Activity and structural analysis of GRL-117C: a novel small molecule CCR5 inhibitor active against R5-tropic HIV-1s. *Sci Rep* 18:4828, 2019.
- 7) Kobayakawa T, Ebihara K, Honda Y, Fujino M, Nomura W, Yamamoto N, Murakami T, Tamamura H. Dimeric C34 derivatives linked through disulfide bridges as new HIV-1 fusion inhibitors. *Chembiochem* 20:2101-2108, 2019.
- 8) Liu C, Zhu P, Fujino M, Zhu S, Ito H, Takahashi K, Nakajima M, Tanaka T, Zhuang J, Li XK. 5-ALA/SFC Attenuated Binge Alcohol-Induced Gut Leakiness and Inflammatory Liver Disease in HIV Transgenic Rats. *Alcohol Clin Exp Res* 43(8):1651-1661, 2019.
- 9) Ishii H, Matsuoka S, Ikeda N, Kurihara K, Ueno T, Takiguchi M, Naruse TK, Kimura A, Yokoyama M, Sato H, Matano T. Determination of a T cell receptor of potent CD8⁺ T cells against simian immunodeficiency virus infection in Burmese rhesus macaques. *Biochem Biophys Res Commun* 521:894-899, 2020.
- 10) Iwamoto M, Saso W, Nishioka K, Ohashi H, Sugiyama R, Ryo A, Ohki M, Yun J-H, Park S-Y, Ohshima T, Suzuki R, Aizaki H, Muramatsu M, Matano T, Iwami S, Sureau C, Wakita T, Watashi K. The machinery for endocytosis of epidermal growth factor receptor coordinates the transport of incoming hepatitis B virus to the endosomal network. *J Biol Chem* 295:800-807, 2020.
- 11) Yamamoto H, Ishii H, Matano T. Mucosal vaccines against HIV/SIV infection. *Mucosal Vaccines*, 2nd Ed (Ed: Kiyono H, Pascual DW), Academic Press, Chapter 42, p713-722, 2020.
- 12) Nakamura-Hoshi M, Suzuki T, Aina A, Hasegawa H, Ishii H, Matano T. Inefficient Tax-specific T-cell responses in mice after syngeneic transplantation with *tax*-transgenic mouse-derived adult T-cell leukemia cells. *Jpn J Infect Dis* 73:221-225, 2020.
- 13) Ishii H, Terahara K, Nomura T, Takeda A, Okazaki M, Yamamoto H, Tokusumi T, Shu T, Matano T. A novel immunogen selectively eliciting CD8⁺ T cells but not CD4⁺ T cells targeting immunodeficiency virus antigens. *J Virol* 94:e01876-19, 2020.
- 14) Nakamura-Hoshi M, Takahara Y, Matsuoka S, Ishii H, Seki S, Nomura T, Yamamoto H, Sakawaki H, Miura T, Tokusumi T, Shu T, Matano T. Therapeutic vaccine-mediated Gag-specific CD8⁺ T-cell induction under anti-retroviral therapy augments anti-virus efficacy of CD8⁺ cells in simian immunodeficiency virus-infected macaques. *Sci Rep* 10:11394, 2020.
- 15) Nagashima M, Kumagai R, Kitamura Y, Matsuoka S, Imamura A, Chiba T, Sadamasu K. Examination of the efficient HIV confirmatory testing protocol using HIV-1/2 antibody differentiation assay. *Jpn J Infect Dis* 73:173-175, 2020.
- 16) Koibuchi T, Koga M, Kikuchi T, Horikomi T, Kawamura Y, Lim LA, Adachi E, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H. Prevalence of Hepatitis A Immunity and Decision-tree Analysis Among Men Who Have Sex With Men and Are Living With Human Immunodeficiency Virus in Tokyo. *Clin Infect Dis* 71(3):473-479, 2020.
- 17) Koga M, Lim LA, Ogishi M, Satoh H, Kikuchi T, Adachi E, Sugiyama R, Kiyohara T, Suzuki R, Muramatsu M, Koibuchi T, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H. Comparison of the Clinical Features of Hepatitis A in People Living with

HIV between Pandemics in 1999-2000 and 2017-2018 in the Metropolitan Area of Japan. *Jpn J Infect Dis* 73(2):89-95, 2020.

- 18) Tsutsumi T, Sato H, Kikuchi T, Ikeuchi K, Lim LA, Adachi E, Koga M, Okushin K, Kawahara T, Koibuchi T, Yotsuyanagi H. Factors associated with clearance of hepatitis B virus surface antigen in patients infected with human immunodeficiency virus. *Medicine (Baltimore)* 99(29):e21271, 2020.
- 19) Tsuji K, Baffour-Awuah Owusu K, Kobayakawa T, Wang M, Fujino M, Kaneko N, Yamamoto N, Murakami T, Tamamura H. Exploratory studies on CA-15L, an anti-HIV active HIV-1 capsid fragment. *Bioorg Med Chem* 28:115488, 2020.
- 20) Parbie PK, Mizutani T, Ishizaka A, Kawana-Tachikawa A, Runtuwene LR, Seki S, Abana CZ, Kushitor D, Bonney EY, Ofori SB, Uematsu S, Imoto S, Kimura Y, Kiyono H, Ishikawa K, Ampofo WK, Matano T. Fecal microbiome composition in healthy adults in Ghana. *Jpn J Infect Dis*, in press.
- 21) Sato H, Ota Y, Kido Y, Matsumoto T, Matsubara Y, Matano T, Hirata Y, Kawana-Tachikawa A, Yamaoka Y, Yotsuyanagi H, Adachi E. Gut-Homing CD4⁺ T Cells Are Associated with the Activity of Gastritis in HIV-Infected Adults. *AIDS Res Hum Retroviruses*, in press.

2. 和文発表

- 1) 菅野芳明, 俣野哲朗. HIV ワクチンの開発と可能性. 特集—呼吸器内科に必要な感染症の知識:HIV 編, 呼吸器内科 36:473-477, 2019.
- 2) 山本浩之. HIV 感染症の基礎研究:近年の進歩. *ウイルス* 69(2):129-144, 2019.
- 3) 立川(川名)愛. 日本の HIV の現状について. *感染と消毒* 26:10-15, 2019.

II. 学会発表

1. 国際学会

- 1) Matano T. A macaque model for analyzing the mechanism of anti-SIV neutralizing antibody induction. XIV Advanced Course on HIV Pathogenesis, School of Medicine, University of Sao Paulo, Apr 15, 2019, Sao Paulo, Brazil.
- 2) Harada S, Narumi T, Matano T, Yoshimura K. Efficacy of a novel triterpene derivative in combination with neutralizing antibodies against HIV-1 infection. 44th

Annual Meeting on Retroviruses, Cold Spring Harbor Laboratory, May 20-25, 2019, New York, USA.

- 3) Parbie PK, Mizutani T, Ishizaka A, Seki S, Abana CZ, Kushitor D, Bonney EY, Ofori SD, Kiyono S, Ampofo WK, Ishikawa K, Matano T. HIV-Associated gut microbiome dysbiosis in Ghanaian patients. AMED-JICA SATREPS project site visit. Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Jul 1, 2019, Tokyo, Japan.
- 4) Ishii H, Terahara K, Nomura T, Tokusumi T, Hironaka T, Shu T, Matano T. Vaccine-induced Vif-specific CD8⁺ T cells exert strong suppressive pressure on acute SIV replication post-infection. 10th IAS Conference on HIV Science (IAS 2019), Jul 21-24, 2019, Mexico City, Mexico.
- 5) Harada S, Narumi T, Hikichi Y, Matano T, Yoshimura K. Triterpene derivative NAT-078 as a novel bifunctional HIV-1 entry inhibitor. 10th IAS Conference on HIV Science (IAS 2019), Jul 21-24, 2019, Mexico City, Mexico.
- 6) Koga M, Koibuchi T, Kikuchi T, Senkouji T, Adachi E, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H. Predictors of decreasing bone mineral density after switching from TDF to TAF in Japanese subjects with HIV. 10th IAS Conference on HIV Science (IAS 2019), Jul 21-24, 2019, Mexico City, Mexico.
- 7) Shiino T, Hachiya A, Imanishi M, Kaneko N, Yokomaku N, Hashiba C, Minami R, Nakamura A, Yoshimura K, Kikuchi T. The Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. Detecting outbreak cases in men who have sex with men of a specific age group in Japan by the Search Program of HIV Nation-wide Cluster using Sequence (SPHNCS). 10th IAS Conference on HIV Science (IAS 2019), Jul 21-24, 2019, Mexico City, Mexico.
- 8) Matano T. Current progress in HIV vaccine development. 16th Japan-Taiwan Symposium on Communicable Diseases and Prevention, and Collaborative Project Reports, Sep 5, 2019, Tokyo, Japan.
- 9) Matano T. A vaccine selectively eliciting Gag/Vif-specific CD8⁺ T but not CD4⁺ T cells. France-Japan Symposium on HIV and Hepatitis Basic Research, Oct 14-16, 2019, Paris, France.
- 10) Kawana-Tachikawa A. T cell aging at molecular level during HIV infection. France-Japan Symposium on HIV and Hepatitis Basic Research. Oct 14-16, 2019, Paris,

France.

- 11) Yamamoto H. Dynamics of neutralizing antibody induction against highly resistant SIV. France-Japan Symposium on HIV and Hepatitis Basic Research, Oct 14-16, 2019, Paris, France.
 - 12) Parbie PK, Mizutani T, Ishizaka A, Seki S, Abana CZ, Kushitor D, Bonney EY, Ofori SD, Kiyono H, Ampofo WK, Ishikawa K, Matano T. A Streptococcus dominant dysbiotic gut microbiome in ART experienced HIV-1 infected adults from Ghana. 5th International Workshop on Microbiome in HIV Pathogenesis, Prevention and Treatment, Oct 16-17, 2019, Rockville, USA.
 - 13) Nomura T, Terahara K, Ishii H, Yamamoto H, Miura T, Matano T. Contribution of vaccine-induced mutant epitope-crossreactive CD8⁺ T cells to stable control of SIVmac239 replication. 37th Annual Symposium on Nonhuman Primate Models for AIDS (NHP2019), Nov 12-15, 2019, San Antonio, USA.
 - 14) Seki Y, Saito A, Harada S, Washizaki A, Murata M, Tan WK, Hikichi Y, Yoshimura K, Ishii H, Satou Y, Saiful IM, Ode H, Iwatani Y, Yoshida T, Yasutomi Y, Matano T, Miura T, Akari H. Heterogeneity of the active reservoir size in the lymph node of cynomolgus macaques latently infected with a macaque-tropic HIV-1 (HIV-1mt). 37th Annual Symposium on Nonhuman Primate Models for AIDS (NHP2019), Nov 12-15, 2019, San Antonio, USA.
 - 15) Pomplun N, Vosler L, Weisgrau KL, Evans DT, Watkins DI, Matano T, Rakasz EG. Classical MHC-I restricted rhCMV-specific immune responses. 37th Annual Symposium on Nonhuman Primate Models for AIDS (NHP2019), Nov 12-15, 2019, San Antonio, USA.
 - 16) Abana CZ, Parbie PK, Mizutani T, Ishizaka A, Seki S, Kushitor D, Bonney EY, Ofori SD, Ampofo WK, Ishikawa K, Matano T, Kiyono H. A Dysbiotic gut in HIV infection with a unique composition from Ghana. NMIMR 40th Anniversary Research conference. NMIMR University of Ghana, Nov 28-29, 2019, Accra, Ghana.
 - 17) Parbie PK, Mizutani T, Abana CZ, Kushitor D, Ishizaka A, Seki S, Bonney EY, Ofori SB, Kiyono H, Ishikawa K, Ampofo WK, Matano T. Profiling the gut microbiome in HIV-1 infected adults from Ghana. 3rd Japan-Taiwan Joint Symposium on HIV/AIDS, Dec 7, 2019, Tokyo, Japan.
 - 18) Tachikawa-Kawana A. T cell senescence in chronic HIV infection. 3rd Japan-Taiwan Joint Symposium on HIV/AIDS, Dec 7, 2019, Tokyo, Japan.
 - 19) Kanno Y, Nomura T, Hau TTT, Matano T, Yamamoto H. Neutralizing antibody responses against highly neutralization-resistant SIVmac239 infection. U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program (USJCMSP) 22nd International Conference on Emerging Infectious Diseases in the Pacific Rim, Feb 24-25, 2020, Bangkok, Thailand.
 - 20) Matano T. A novel immunogen selectively inducing Gag/Vif-specific CD8⁺ T but not CD4⁺ T cells against HIV/SIV infection. U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program (USJCMSP), AIDS Panel Meeting, Feb 26-27, 2020, Bangkok, Thailand.
 - 21) Yamamoto H, Kuwata T, Matsuoka S, Ishii H, Sekizuka T, Kuroda M, Matsushita S, Seki Y, Sakawaki H, Miura T, Akari H, Matano T. Induction of cross-reactive simian immunodeficiency virus-specific neutralizing antibodies in macaques possessing specific germline B cell receptors. U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program (USJCMSP), AIDS Panel Meeting, Feb 26-27, 2020, Bangkok, Thailand.
 - 22) Kawana-Tachikawa A. Development of T-cell based immunotherapy for HIV cure. U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program (USJCMSP), AIDS Panel Meeting, Feb 26-27, 2020, Bangkok, Thailand.
 - 23) Kuwata T, Ishii H, Matsuoka S, Sekizuka T, Kuroda M, Harada S, Matsushita S, Seki Y, Sakawaki H, Hirsch V, Miura T, Akari H, Matano T. VH gene polymorphism associated with potent anti-SIV neutralizing antibody induction. 27th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2020), Mar 9-12, Boston, USA.
2. 国内学会
 - 1) 石井洋. エイズワクチン開発に向けた T 細胞応答の選択的誘導. 第 16 回ウイルス学キャンプ in 湯河原. 2019 年 5 月 28-29 日, 熱海.
 - 2) 俣野哲朗. Current research progress toward global HIV control. 第 29 回感染研シンポジウム, STI 研究の新展開, 2019 年 5 月 29 日, 東京.
 - 3) 松岡佐織. 近年の日本国内の HIV 発生動向に関する分析. 第 40 回衛生微生物協議会, 2019 年 7 月 10-11 日, 熊本.
 - 4) 原田恵嘉, 引地優太, 俣野哲朗, 吉村和久. 新規トリテールペン誘導体の抗 HIV 作用および耐性機序に対する詳

- 細解析. 第 29 回 抗ウイルス療法学会総会, 2019 年 7 月 18-20 日, 東京.
- 5) 石井洋. HIV Env 搭載センダイウイルス粒子ワクチンの開発. 第 22 回 SUMMER RETROVIRUS CONFERENCE (SRC2019), 2019 年 7 月 29-31 日, 熱海.
 - 6) 中村碧. カニクイザルを用いた HTLV-1 感染サルモデルの構築. 第 22 回 SUMMER RETROVIRUS CONFERENCE (SRC2019), 2019 年 7 月 29-31 日, 静岡.
 - 7) 俣野哲朗. サルモデルを用いた感染免疫学的研究. 第 32 回医薬品研究におけるサル類研究会, 2019 年 9 月 6 日, 古河.
 - 8) 立川(川名)愛, 高橋聡, 森尾友宏. 単独 HLA 発現細胞パネルを用いた抗原特異的 T 細胞応答 HLA 拘束性の決定. 第 10 回血液疾患免疫療法研究会, 2019 年 10 月 5 日, 東京.
 - 9) 加納和彦, 松井佑亮, 土橋西紀, 高橋琢理, 菊地正, 砂川富正. 診断時 CD4 値の HIV/AIDS サーベイランス導入後の状況と課題. 第 68 回日本感染症学会東日本地方会学術集会, 2019 年 10 月 16-18 日, 仙台.
 - 10) 草川茂. 新しい HIV-1 確認検査用診断薬「Geenius HIV 1/2」の性能評価. 第 68 回 日本感染症学会東日本地方会学術集会, 2019 年 10 月 16-18 日, 仙台.
 - 11) Parbie PK, Mizutani T, Ishizaka A, Seki S, Abana CZ, Kushitor D, Bonney EY, Ofori SB, Ampofo WK, Ishikawa K, Matano T. Fecal bacterial profile in HIV associated gut microbial dysbiosis. 第 67 回日本ウイルス学会学術集会, 2019 年 10 月 29-31 日, 東京.
 - 12) Nakamura-Hoshi M, Ishii H, Tokusumi T, Shu T, Matano T. The potential of noninfectious virus particles carrying HTLV-1 Env to boost anti-HTLV-1 antibody responses. 第 67 回日本ウイルス学会学術集会, 2019 年 10 月 29-31 日, 東京.
 - 13) Hau TTT, Nomura T, Matano T, Yamamoto H. Nef-specific cytolytic CD4+ T-cell responses in a viremic simian immunodeficiency virus controller receiving acute-phase neutralizing antibody passive infusion. 第 67 回日本ウイルス学会学術集会, 2019 年 10 月 29-31 日, 東京.
 - 14) Nomura T, Terahara K, Ishii H, Yamamoto H, Miura T, Matano T. Efficacy of vaccine-induced crossreactive CD8+ T cells targeting a Gag epitope against SIVmac239 challenge, 第 67 回日本ウイルス学会学術集会, 2019 年 10 月 29-31 日, 東京.
 - 15) Saso W, Iwamoto M, Nishioka K, Ohashi H, Sugiyama R, Ryo A, Ohki M, Park SY, Suzuki R, Aizaki H, Muramatsu M, Wakita T, Matano T, Watashi K. Endocytosis machinery for epidermal growth factor receptor mediates the hepatitis B virus internalization. 第 67 回日本ウイルス学会学術集会, 2019 年 10 月 29-31 日, 東京.
 - 16) 村上努, 海老原健人, 小早川拓也, 藤野真之, 児玉栄一, 玉村啓和. 二量体 HIV-1 膜融合阻害剤の作用機序. 第 67 回日本ウイルス学会学術集会, 2019 年 10 月 29-31 日, 東京.
 - 17) 石坂彩, 古賀道子, Parbie PK, Prawisuda D, 千光寺智恵, 久保田めぐみ, 菊地正, 安達英輔, 鯉渕智彦, 水谷壮利, 俣野哲朗, 四柳宏. 慢性 HIV 感染における腸内細菌叢の変容. 第 33 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2019 年 11 月 27-29 日, 熊本.
 - 18) Asante NA, Nomura T, Ishii H, Matano T. SIV escape mutations in CD8+ T-cell epitopes in MHC-I haplotype 90-120-Ia (+) progressors. 第 33 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2019 年 11 月 27-29 日, 熊本.
 - 19) 関洋平, 齊藤暁, 原田恵嘉, 村田めぐみ, 鷺崎彩夏, 引地優太, 吉村和久, 石井洋, 佐藤賢文, Saiful IM, 大出裕高, 岩谷靖雅, 芳田剛, 保富康宏, 俣野哲朗, 三浦智行, 明里宏文. HIV-1 潜伏感染霊長類モデルにおける HIV 複製リザーバーの定量解析とその意義. 第 33 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2019 年 11 月 27-29 日, 熊本.
 - 20) 松岡和弘, 中田佳宏, 鷺崎彩夏, 芳田剛, 齊藤暁, 大出裕高, 蜂谷敦子, 関洋平, 保富康宏, 原田恵嘉, 石井洋, 俣野哲朗, 三浦智行, 佐藤賢文, 明里宏文, 岩谷靖雅. *in vivo passage* で獲得したサル馴化 HIV-1 の *vif* 遺伝子領域における欠損変異の役割. 第 33 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2019 年 11 月 27-29 日, 熊本.
 - 21) 石井洋, 中村碧, 徳炭剛, 朱亜峰, 俣野哲朗. 効果的な抗体誘導に向けた新規 Env 搭載センダイウイルス粒子ワクチンの性状解析. 第 33 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2019 年 11 月 27-29 日, 熊本.
 - 22) Parbie PK, Mizutani T, Ishizaka A, Seki S, Abana CZ, Kushitor D, Bonney EY, Ofori SB, Ampofo WK, Ishikawa K, Matano T. Microbial dysbiosis and associated functional shifts in gut microbiome of HIV infected patients. 第 33 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2019 年 11 月 27-29 日, 熊本.
 - 23) 貞升健志, 長島真美, 北村有里恵, 熊谷遼太, 松岡佐織, 今村顕史, 新開敬行, 千葉隆司, 吉村和久. IC 法の確認検査としての Geenius HIV1/2 キットの有用性の検討. 第 33 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2019 年 11 月 27-29 日, 熊本.

- 24) 松岡佐織. 日本国内の HIV 発生動向に関する解析. 第 33 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2019 年 11 月 27-29 日, 熊本.
- 25) Yamamoto H. Neutralizing antibodies against SIVmac239: T-cell synergism in protection and induction. 第 33 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2019 年 11 月 27-29 日, 熊本.
- 26) Hau TTT, Kanno Y, Nomura T, Matano T, Yamamoto H. Epitope-specific CD8+ T cells in neutralizing antibody-infused SIV controllers. 第 33 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2019 年 11 月 27-29 日, 熊本.
- 27) 野村拓志, 寺原和孝, 石井洋, 山本浩之, 三浦智行, 俣野哲朗. ワクチン誘導 Gag₂₄₁₋₂₄₉ エピトープ特異的 CD8 陽性 T 細胞の交差反応性が SIV 感染に与える影響の解析. 第 33 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2019 年 11 月 27-29 日, 熊本.
- 28) Kikuchi T, Otani M, Shiino T, Hachiya A. Relationship between Japanese and global epidemics: Phylodynamic analysis of non-subtype B HIV-1 from the Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance. JSPS Core-to-Core Symposium, Insight into HIV-1 variants circulating in Africa through Asia, 第 33 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2019 年 11 月 27-29 日, 熊本.
- 29) 菊地正. HIV 薬剤耐性における課題～潜在的な薬剤耐性リスクとその疫学～ 共催シンポジウム, 第 33 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2019 年 11 月 27-29 日, 熊本.
- 30) 菊地正. 分子系統樹解析の予防対策への応用へ向けて. シンポジウム U=U 時代の「性の健康」, 日本におけるコンビネーション HIV 予防を考える, 第 33 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2019 年 11 月 27-29 日, 熊本.
- 31) 近藤真規子, 佐野貴子, 長島真美, 貞升健志, 蜂谷敦子, 瀧永博之, 吉村幸浩, 立川夏夫, 岩室紳也, 井戸田一朗, 今井光信, 加藤真吾, 椎野貞一郎, 吉村和久, 菊地正. 日本で流行している HIV-1 CRF01_AE の分子疫学的特徴の解析. 第 33 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2019 年 11 月 27-29 日, 熊本.
- 32) 大谷眞智子, 椎野禎一郎, 近藤真規子, 蜂谷敦子, 菊地正, 俣野哲朗. サブタイプ CRF01_AE における国内伝播クラスターの 2011 年から 16 年の動向. 第 33 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2019 年 11 月 27-29 日, 熊本.
- 33) 蜂谷敦子, 佐藤かおり, 豊嶋崇徳, 伊藤俊広, 林田庸総, 岡慎一, 瀧永博之, 古賀道子, 長島真美, 貞升健志, 近藤真規子, 椎野禎一郎, 須藤弘二, 加藤真吾, 谷口俊文, 猪狩英俊, 寒川整, 中島秀明, 吉野友祐, 堀場昌秀, 太田康男, 茂呂寛, 渡邊珠代, 松田昌和, 重見麗, 岡寄玲子, 岩谷靖雅, 横幕能行, 渡邊大, 小島洋子, 森治代, 藤井輝久, 高田清式, 中村麻子, 南留美, 山本政弘, 松下修三, 健山正男, 藤田次郎, 杉浦亙, 吉村和久, 菊地正. 国内新規 HIV/AIDS 診断症例における薬剤耐性 HIV-1 の動向. 第 33 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2019 年 11 月 27-29 日, 熊本.
- 34) 椎野禎一郎, 大谷眞智子, 蜂谷敦子, 吉村和久, 菊地正. 国内伝播クラスターの検索プログラムの開発3: 勢いを弱めた主要伝播クラスター. 第 33 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2019 年 11 月 27-29 日, 熊本.
- 35) 松田昌和, 今橋真弓, 蜂谷敦子, 重見麗, 岡崎玲子, 矢野邦夫, 鶴見寿, 奥村暢将, 谷口晴記, 椎野禎一郎, 羽柴知恵子, 菊地正, 横幕能行, 岩谷靖雅. 2017-18 年に東海ブロックにおいて新規 HIV-1 感染者数が急増した集団の分子疫学的特徴. 第 33 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2019 年 11 月 27-29 日, 熊本.
- 36) 菊地正, Barabona G, Judicate G, Mahiti M, Kamori D, Sunguya B, Lyamuya E, 大出裕高, 岩谷靖雅, 俣野哲朗, 上野貴将. 医療資源の限られた地域における MinION を用いた HIV pol 領域シーケンシスの薬剤耐性検査への有用性の検討. 第 33 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2019 年 11 月 27-29 日, 熊本.
- 37) 立川(川名)愛, 細谷(中山)香, 関真秀, 堀内映実, 古賀道子, 四柳宏, 吉村幸浩, 立川夏夫, 鈴木穰, 俣野哲朗. HIV 感染での T 細胞老化と DNA メチル化による発現制御. 第 33 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2019 年 11 月 27-29 日, 熊本.
- 38) 村上努, 海老原健人, 小早川拓也, 藤野真之, 児玉栄一, 玉村啓和. 二量体 HIV-1 膜融合阻害薬の作用機構. 第 33 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2019 年 11 月 27-29 日, 熊本.
- 39) Kawana-Tachikawa A. TCR repertoire analysis of virus-specific CD8+ T cells. 第 48 回日本免疫学会学術集会, 2019 年 12 月 11 日, 浜松.